



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1715号
学位記番号	第1213号
氏名	堀場 充哉
授与年月日	令和1年9月25日
学位論文の題名	<p>Impaired motor skill acquisition using mirror visual feedback improved by transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with Parkinson's Disease (パーキンソン病の鏡像視覚フィードバックを用いた運動技能習得の障害は、経頭蓋直流電気刺激によって改善された)</p> <p>Frontiers in Neuroscience Vol.13: 602. doi: 10.3389/fnins.2019.00602. eCollection 2019.</p>
論文審査担当者	<p>主査： 岡田 元八</p> <p>副査： 飛田 秀樹，植木 孝俊</p>

論文内容の要旨

背景と目的: パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、黒質のドパミン神経の変性脱落を主体とする進行性の変性疾患であり、運動学習障害を伴うためリハビリテーションの効果は限定的である。

近年、新たなリハビリテーションとして、行動観察や Mirror Visual Feedback (MVF) など、実際の運動を伴わない治療戦略が注目されている。さらに、非侵襲的脳刺激法を併用することで一次運動野 (M1) の脳可塑性を増強させるニューロモデレーションも注目されている。特に、経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) は、課題遂行中も適用可能な利点を有し、健常者においては有用性が示唆されているが、PD では、MVF による運動技能訓練の有効性や tDCS の併用効果は明らかでない。

そこで我々は、第一に、運動技能訓練として手指のボール回転ミラーセラピーを応用した手の巧緻運動障害に対するリハビリテーションを健常高齢者および PD 患者に実施した。第二に、PD 患者にミラーセラピーと M1 への tDCS を組み合わせたリハビリテーションを実施し、手指の運動技能習得と脳可塑性に与える影響を検討した。

方法: 対象は右利きの健常高齢者 10 例 (healthy subject: HS、 68.1 ± 5.6 歳) および、右利きかつ左障害優位側で薬剤オフ時の Yahr 2-3 の PD 患者 18 例 (70.6 ± 5.4 歳) をリクルートした。

運動学習課題は、ボール回転ミラーセラピーに基づき、2 個のコルクボールを右手で素早く正確に時計回りに回転させる技能運動とした。被験者は、中央を鏡で仕切られた箱の中に左右それぞれの手を入れ、鏡に映る右手のボール回転を視覚的にとらえることで、左手がボールを回しているように錯覚させる視覚フィードバックを技能習得に利用し、左手の巧緻運動の改善を目指した。

リハビリテーション介入は、30 秒間の運動学習課題 4 回 (休憩挟む) を合計 4 セッション 20 分間施行し、1 週間を隔てた 2 日間実施した。

行動評価は、両日のリハビリテーション介入前後に実施し、左手 30 秒間のボール回転数、三次元動作解析システムによる母指ピーク加速度の計測および最大指ピンチ力を評価した。さらに、ターゲットとなる右 M1 の皮質興奮抑制性の評価は、単発経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) によって誘導された運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) および silent period (SP) を計測し、2 日間のリハビリテーション介入前後で記録した。

実験 1 として、HS と PD を比較し、実験 2 として、PD を無作為に tDCS 刺激群 9 例 (70.4 ± 6.0 歳) と偽刺激群 9 例 (70.8 ± 5.0 歳) に割り当て、右 M1 に陽極電極、左眼窩上前額部に陰極電極を貼付し、tDCS 併用による効果を両群で比較検討した。

結果: 実験 1 では、HS の左手ボール回転数と母指の平均ピーク加速度はリハビリテーション 1 日目介入前と比較して、1 日目介入後、2 日目まで有意に増加し、MEP 振幅 (安静時運動閾値 120% 刺激) は介入前と比較して介入後で有意に増大した。左最大指ピンチ力と SP は変化しなかった。それに対して、PD では、左手ボール回転数、平均ピーク加速度、MEP 振幅いずれも有意な変化を認めなかった。

実験 2 では、PD tDCS 刺激群では、偽刺激と比較して左手ボール回転数と母指の平均ピーク加速度は 1 日目介入前と比較して、1 日目介入後、2 日目まで有意に増加した。MEP 振幅 (安

静時運動閾値 150%刺激) は介入前と比較して介入後で有意に増大した。

考察:本研究は、MVF を用いた運動技能習得と運動皮質の可塑性が、HS と比較して PD で障害されており、それが tDCS 併用により改善されることを明らかにした。HS では、ボール回転ミラーセラピーによる手指の運動技能は 1 日目に習得され 1 週間後まで保持されると同時に対側 M1 の MEP 振幅も増大したことより新たな運動記憶の符号化が M1 の神経細胞の興奮性やシナプス伝達効率の増強に関連する可能性が示唆された。一方、PD では、手指の運動技能習得や MEP 振幅の増大はみられず、運動皮質の興奮性促進を基盤とする新たな運動技能の習得は困難であった。しかしながら対側 M1 への tDCS 併用群では、これらが改善したことより tDCS を併用することで、M1 の神経細胞の興奮性やシナプス伝達効率の増強が生じ、運動技能習得に有益な効果をもたらすと考えられた。

結語:PD では、MVF を用いた手指の運動技能習得や運動皮質の可塑性が障害されていたが、tDCS の併用によって改善することを明らかとした。今後、PD への新たなリハビリテーションへの展開が期待される。

論文審査の結果の要旨

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、発症早期から運動学習障害を伴うことが報告されている。また、運動学習に必要な反復的運動も、しばしば動作緩慢や寡動により困難をきたす。近年、新たなリハビリテーションとして、ミラーセラピー (MT) や非侵襲的脳刺激法など、実際の運動を伴わない治療戦略が注目されている。これらの方法は、健常者や脳卒中患者の運動機能改善に有効であることが報告されているが、PD 患者の運動技能習得への効果は明らかでない。本研究では、MT 及び MT と非侵襲的脳刺激法の一つである経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) の併用によるリハビリテーションを健常者と PD 患者に実施し、手指の運動技能習得と脳可塑性に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】右利きの健常高齢者 10 名 (HS、平均 68.1 歳) と、右利きかつ左障害優位側の PD 患者 18 名 (Yahr 2-3 度、平均 70.6 歳) を対象とした。PD 患者は無作為に MT + tDCS 群 (PD-tDCS) と MT + sham 刺激群 (PD-sham) に振り分けた。また、HS は、PD と条件を一致させるため全例 MT + sham 刺激 (HS-sham) を行った。右手 (障害軽症側) による 2 個のコルクボール回転運動課題を 20 分間施行 (休息を挟む 30 秒間の運動を 16 回) し、その間、対象者には鏡に映る右手の運動を見るように指示した。同時に、左手 (非運動側) 対側の一次運動野 (右 M1) に刺激強度 2mA で 20 分間、陽極 tDCS もしくは sham 刺激を併用した。このリハビリを 1 週間隔で 2 日間実施し、その効果をリハビリ前後で評価した。評価は、左手による 30 秒間のボール回転数、左母指のピーク加速度、また、右 M1 への単発経頭蓋磁気刺激 (TMS) により、左短母指外転筋の運動誘発電位 (MEP) を計測し、皮質興奮性を評価した。

【結果】HS-sham 群では、MT により、左手のボール回転数や左母指の加速度は 1 日目に有意に増加した。その効果は 1 週間後も保持され、MEP 振幅や 120% 強度での input-output 機能も有意に増加した。一方、PD-sham 群では、MT による運動技能の習得や運動皮質の可塑性は損なわれていた。そこで、PD 患者の右 M1 上へ陽極 tDCS を併用した結果、PD-tDCS 群は PD-sham 群に比べ、左手のボール回転数は 1 日目に有意な増加を認めた。その効果は、1 週間後も保持され、安静時運動閾値に対する 150% 刺激での MEP 振幅も有意に増加した。

【考察】本研究は、MT を用いた運動技能習得と運動皮質の可塑性が PD 患者で障害されていること、また、この障害は陽極 tDCS の併用によって改善されることを明らかにした。HS では、MT による手指の運動技能は 1 日目に習得され 1 週間後まで保持されると同時に対側 M1 の MEP 振幅も増大した。したがって、新たな運動記憶の符号化が M1 の神経細胞の興奮性やシナプス伝達効率の増強に関連する可能性が示唆された。一方、PD では、手指の運動技能習得や MEP 振幅の増大はみられず、運動皮質の興奮性促進を基盤とする新たな運動技能の習得は困難であった。しかし PD-tDCS 群において、これらの改善を認めたことから tDCS を併用することによって、M1 の神経細胞の興奮性が増大し、運動技能習得に有益な効果をもたらすと考えられた。

【審査の内容】主査の間瀬から、陽極刺激による神経細胞の興奮性促進のメカニズム、DBS の適応基準等について 4 項目の質問、第一副査の飛田教授から、tDCS の作用機序、交流刺激との差異、また、視覚遮断条件の必要性等について 7 項目の質問、第二副査の植木教授からは、内服条件、歩行への応用等に関する 3 項目の質問がなされ、良好な回答が得られた。よって、申請者は、本論文内容を科学的に理解しているとともに、リハビリテーション医学に関する専門的知識を持ち合わせていると判断された。本研究では、MT および MT と tDCS の併用によるリハビリテーションを健常者および PD 患者に実施し、運動技能習得と脳可塑性に与える影響を検討した結果、MT と tDCS を組み合わせた方法は、PD 患者の新たなリハビリテーションとして有用であると考察される。本知見は、PD 患者への MT や tDCS の効果を行動評価と脳可塑性の側面から詳細に検討したものであり、PD 患者へのリハビリテーション診療への貢献は多大である。以上をもって、本論文の著者は、博士 (医学) の学位を授与するに相応しいと判断した。

論文審査担当者

主査 間瀬 光人

副査 飛田 秀樹、植木 孝俊